

CAPÍTULO 1

Impacto da nutrição e dois problemas de saúde na fertilidade de vacas leiteiras

Bruno Campos de Carvalho, Laís Reis Carvalho, Luísa Oliveira Orlandi, José Nélio de Sousa Sales

<https://doi.org/10.4322/mp.978-65-84548-30-5.c1>

Resumo

A interação entre nutrição e reprodução tem sido muito estudada, principalmente com relação aos efeitos do escore da condição corporal e do balanço energético negativo sobre a fertilidade de vacas em lactação. Entretanto, com o progresso genético, melhorias na nutrição e no manejo, o metabolismo de minerais e lipídios também se torna importante para o entendimento dos efeitos da interação nutrição com a reprodução. Assim, distúrbios metabólicos como hipocalcemia e cetose também influenciam diretamente a fertilidade. Processos inflamatórios e infecciosos que afetam a fertilidade também são comuns no período de transição e estão intimamente relacionados com a nutrição e metabolismo do início da lactação. A hipocalcemia, a cetose, infecções/inflamações puerperais e a acidose ruminal subaguda são distúrbios metabólicos que afetam a fertilidade, ao comprometer o ambiente uterino e folicular.

1. Introdução

A nutrição afeta a reprodução de diferentes formas. O conhecimento inicial dessa relação começou pela avaliação dos efeitos relacionados ao escore da condição corporal e sua variação no pós-parto sobre a fertilidade. A perda de escore da condição corporal está associada ao balanço energético negativo, quando as exigências nutricionais das vacas são maiores do que a energia

consumida, resultando na mobilização de reservas corporais, especialmente gordura, para suprir essa diferença de exigência e manter a produção de leite (Britt, 1992).

O avanço na nutrição, na genética e no manejo de vacas leiteiras, especialmente no período de transição, permitiu o aumento na produção de leite, aproveitando, de forma controlada, o balanço energético negativo no início da lactação, mas exacerbou outros problemas metabólicos, como hipocalcemia, cetose, acidose ruminal subaguda e infecções puerperais, como mastites e metrites.

Os desafios nutricionais atuais não envolvem apenas o controle do balanço energético negativo, mas o metabolismo de minerais e lipídios, o controle da inflamação e do estado oxidativo. O objetivo desta revisão é estabelecer os efeitos do balanço energético negativo e de transtornos metabólicos no início da lactação com a fertilidade de vacas em lactação, bem como demonstrar vias celulares e metabólicas determinantes dessa redução na fertilidade.

2. Balanço energético negativo e fertilidade

Nas últimas semanas de gestação e nas primeiras semanas de lactação, as vacas leiteiras passam por um período de balanço energético negativo. Isso decorre de uma redução no consumo de matéria seca nas últimas duas semanas pré-parto e à alta demanda energética para produção de leite no início da lactação. Nessa fase, o aumento no consumo de matéria seca é menor que o aumento nas exigências nutricionais para suportar a crescente produção de leite. Um dos efeitos observados é a mobilização de reservas corporais, especialmente de gordura. Visualmente, observa-se perda de escore de condição corporal. Um dos efeitos observados é que vacas que perdem mais escore da condição corporal demoram mais tempo para retornar ao cio no pós-parto e também apresentam menor taxa de concepção, o que atrasa a concepção no pós-parto e alonga o intervalo de partos (Butler e Smith, 1989; Britt, 1992).

Os mecanismos postulados para esse efeito da perda de escore da condição corporal sobre a fertilidade seria através da redução da qualidade dos oócitos

ovulados e também por uma redução na secreção de progesterona pelo corpo lúteo formado no início da lactação (Fonseca et al. 1983). Entretanto, observa-se um efeito residual do balanço energético negativo sobre a fertilidade. Quer dizer, ainda que vacas estejam em balanço energético neutro ou positivo, a exposição prévia ao balanço energético negativo causa efeitos que são “imprintados” no oócito em desenvolvimento. Essa associação seria explicada pelo tempo necessário para a foliculogênese. Entre a ativação do folículo primário e a ovulação de um folículo dominante, são necessários cerca de 60 a 80 dias. Durante essa fase de desenvolvimento, observa-se proliferação de células da granulosa e acúmulo de glicoproteínas no oócito. Assim, a exposição ao balanço energético negativo, mesmo que em fases iniciais de desenvolvimento, pode causar alterações no desenvolvimento oocitário, que explicariam a persistência dos efeitos do balanço energético negativo (Britt, 1992).

Esses efeitos do balanço energético negativo foram posteriormente testados em condições de produção *in vitro* de embriões. Durante o balanço energético negativo, observam-se concentrações plasmáticas e foliculares mais elevadas de ácidos graxos não-esterificados, beta hidroxibutirato e ureia, enquanto as concentrações de glicose estão diminuídas. Essas alterações afetam o desenvolvimento oocitário, reduzem a qualidade do embrião e aumentam as perdas gestacionais. (Leroy et al., 2008).

3. Hipocalcemia e fertilidade

Após o parto, vacas leiteiras demandam rapidamente uma alta concentração de cálcio (Ca), entre 10 e 30 vezes maiores que no sangue, para a produção de colostro e leite, respectivamente (Horst et al., 2005). Como o aumento da demanda por cálcio é repentino, muitas vacas experimentam um período de hipocalcemia subclínica com Ca sérico $\leq 1,87$ mmol/L (Goff et al., 1996), que pode ocasionar outros distúrbios. O tempo necessário para as fêmeas se reestabelecerem a normocalcemia no início da lactação pode ser determinante nos efeitos na saúde e reprodução dessas vacas (Caixeta et al., 2017).

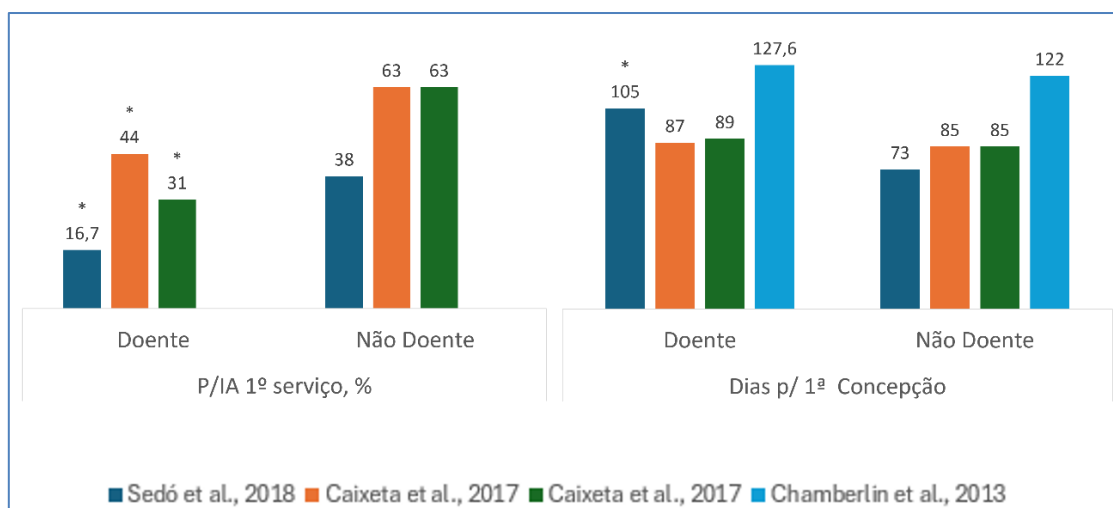


Figura 1. Efeitos da hipocalcemia subclínica sobre a taxa de prenhez na primeiro serviço (P/IA 1º Serviço, %) e sobre o número de dias para a primeira concepção (%). Adaptado de Chamberlain et al. (2013), Caixeta et al. (2017), e Umaña Sedó et al. (2018).

Os efeitos causados pelo desequilíbrio mineral na fertilidade de vacas após o parto podem ser explicados por duas diferentes hipóteses. A baixa concentração sérica de Ca pode suprimir contrações do músculo liso (Hansen et al., 2003), acarretando desordens como o deslocamento de abomaso, prolapso uterino, distocia, cetose (Martinez et al., 2012) além da diminuição na capacidade do útero contrair e expulsar conteúdos em casos de doenças uterinas infecciosas (Hansen et al., 2003). Somado a isso, mudanças no perfil de neutrófilos com atividade fagocítica e na atividade de células mononucleares (Ducusin et al., 2003; Kimura et al., 2006) foram correlacionadas com retenção de placenta e metrite (Neves et al., 2018). Vacas diagnosticadas com hipocalcemia subclínica tiveram maior risco no desenvolvimento de metrite e endometrite clínica em relação a vacas com concentrações de Ca normais imediatamente após o parto (Martinez et al., 2012). Em adição, vacas em balanço energético negativo (BEN) também apresentam redução na função dos neutrófilos fagocíticos e essa condição predispõe ao agravamento das afecções uterinas pois, os neutrófilos estão envolvidos na eliminação bacteriana (Gilbert et al., 2007). Nesse contexto, vacas com hipocalcemia são mais susceptíveis a desenvolverem doenças uterinas e, consequentemente, diminuir os índices de fertilidade.

4. Cetose e Fertilidade

A cetose é uma condição metabólica que ocorre em vacas leiteiras de alta produção durante o período pós-parto, especialmente entre a primeira e a oitava semana de lactação. Decorre da excessiva produção de corpos cetônicos no fígado, oriundos da betaoxidação de ácidos graxos não-esterificados mobilizados durante o balanço energético negativo (Drackley, 1999). A concentração sanguínea de corpos cetônicos tem sido mensurada nos primeiros 10 dias pós-parto, como forma de monitoramento da cetose. A ocorrência de cetose subclínica tem sido considerada quando a concentração de betahidroxibutirato (BHB) no sangue está acima de 1,2 mM (Arshad e Santos, 2022).

A ocorrência de cetose subclínica está relacionada a um pior desempenho reprodutivo. De acordo com Paiano et al. (2020), vacas com hipercetonemia, em relação a vacas saudáveis, apresentaram menor taxa de concepção ao primeiro serviço (18,20% vs. 42,90%), maior número de serviços por concepção (2,6 vs. 2,1) e maior número de dias para a primeira concepção (164 vs. 124) em relação a vacas saudáveis. Em outro estudo, vacas foram divididas em dois grupos, em função do período em que ocorreu a primeira ovulação no pós-parto, as precoces (ovulação nos primeiros 30 dias pós-parto) e as tardias (ovulação entre 31 e 87 dias pós-parto). Vacas que ovularam tardiamente apresentaram maiores concentrações de BHB e acetoacetato, o que foi associado a uma maior perda de escore da condição corporal, reforçando a associação entre a cetose subclínica e a redução do desempenho reprodutivo (Reist et al., 2000).

Elevadas concentrações plasmáticas de BHB afetam o desenvolvimento folicular e a ovulação. Vacas tratadas com BHB apresentaram, 72 horas após o tratamento, diâmetro folicular ($7,7 \pm 1,6$ mm) significativamente menor do que no grupo controle ($11,5 \pm 0,6$ mm), o que reduziu a taxa de ovulação em 25% no grupo tratado (Missio et al., 2022). Além do crescimento folicular, elevadas concentrações de BHB também afetam a qualidade e competência oocitária. Durante a maturação *in vitro* de oócitos, elevadas concentrações de BHB reduziram a taxa de maturação em relação ao grupo controle (58,66% vs. 83,7%, respectivamente), com redução na taxa de clivagem e de blastocistos produzidos (Zhang et al., 2023).

Ao testar os efeitos de altas ou baixas concentrações de glicose e BHB na produção *in vitro* de embriões, Leroy et al. (2006) observaram efeitos adversos de elevadas concentrações de BHB apenas quando as concentrações de glicose também estavam reduzidas. Nessa situação, a taxa de clivagem foi 46,05% e a taxa de blastocisto, 11,37%. Quando os oócitos foram expostos a elevadas concentrações de BHB, mas na presença de elevadas concentrações de glicose, não foram observados efeitos negativos do BHB, sendo a taxa de clivagem de 64,93% e a taxa de blastocisto de 22,76%. A presença de altas concentrações de glicose pode ter evitado o metabolismo dos corpos cetônicos nas células do cumulus.

Esses achados estão de acordo com o postulado no ciclo de Randle, em que as células, na presença de elevadas concentrações de ácidos graxos não esterificados e de corpos cetônicos sub-regulam a glicólise. A explicação se dá pelo acúmulo celular de acetil-CoA, oriundo da betaoxidação e que leva ao acúmulo de citrato. Elevadas concentrações intracelulares de Acetil-CoA inibem a atividade da enzima piruvato desidrogenase, enquanto elevadas concentrações de citrato inibem o transporte de glicose para dentro da célula, bem como diminuem a atividade da enzima fosfofrutoquinase (Hue e Taegtmeyer al., 2009).

Além disso, estudos recentes têm demonstrado efeitos epigenéticos do BHB nas células foliculares. O BHB regula a acetilação de histonas do complexo KBHB (Lisina betahidroxibutirilação) em resposta à restrição alimentar. Essa acetilação de histonas regula vias metabólicas importantes nas células do cumulus, reduzindo a glicólise e aumentando o metabolismo das mitocôndrias e as vias de desenvolvimento do oócito (Sangali et al., 2022). Esses achados demonstram que o metabolismo energético, além de efeitos diretos em vias metabólicas altera a regulação gênica, como uma forma de resposta à condição adversa.

5. Infecções ou inflamações puerperais

O pós-parto imediato é o período em que ocorre a maior incidência de afecções em vacas leiteiras, sejam de ordem metabólica ou infecciosa. Metrites

podem ocorrer em 35,5% das vacas múltíparas e 21,02% das primíparas. Endometrites clínicas afetam 27,25% e 24,79%, respectivamente, das múltíparas e primíparas. Por outro lado, cerca de 12% de todas as vacas são sujeitas a mastites no início da lactação (Pinedo et al., 2020). A ocorrência de distúrbios inflamatórios está associada a uma menor imunidade no período de transição, seja pelos efeitos da gestação no pré-parto, seja por uma menor resposta imune ao status oxidativo e metabólico no pós-parto. Tanto baixas concentrações plasmáticas de cálcio quanto elevadas concentrações plasmáticas de ácidos graxos não esterificados afetam a capacidade fagocítica e a atividade enzimática dos neutrófilos. Essa menor atividade, deixa as vacas de leite mais susceptíveis a processos infecciosos (Ducusin et al., 2003; Kimura et al., 2006, Gilbert et al., 2007).

Em um estudo recente, Husnain et al. (2023) realizaram infusão intrauterina (37 ± 3 DEL) com bactérias *Escherichia coli* e *Trueperella pyogenes*, em vacas saudáveis após o parto durante a fase lútea, objetivando avaliar os efeitos da inflamação do endométrio (endometrite) em parâmetros reprodutivos. Vacas com endometrite induzida tiveram uma tendência de menor P/IA na 1ª inseminação ($33,4 \pm 5,1$ vs. $21,6 \pm 3,7$; $P=0,06$) e maiores dias em aberto após o parto (150 vs. 174; $P=0,07$). Além disso, aos 300 DEL um maior número de vacas consideradas saudáveis estavam gestantes em relação às vacas que receberam a infusão uterina ($88,2 \pm 5,7$ vs $62,0 \pm 8,0$; $P=0,02$). A ocorrência de infecções uterinas afeta não somente a taxa de concepção aos 30 dias e a taxa de prenhez aos 65 dias após a inseminação artificial. Esses efeitos foram observados tanto para vaca com metrite ou endometrite clínica (Figura 2). Entretanto, apenas vacas que tiveram metrite tiveram aumento na taxa de perdas gestacionais (Ribeiro et al., 2013).

A redução da fertilidade em vacas acometidas por infecções uterinas pode ser explicada por um efeito direto no ambiente uterino. Vacas diagnosticadas com endometrites clínica e subclínica apresentaram mudanças na transcrição de mRNA endometrial relacionados a vias do sistema imunológico, adesão celular, regulação da sinalização apoptótica, sinalização do receptor acoplado à proteína G e quimiotaxia. Essas alterações podem afetar o ambiente uterino e,

consequentemente, a receptividade ao embrião, afetando os índices reprodutivos do rebanho (Salilew-Wondim et al., 2016).

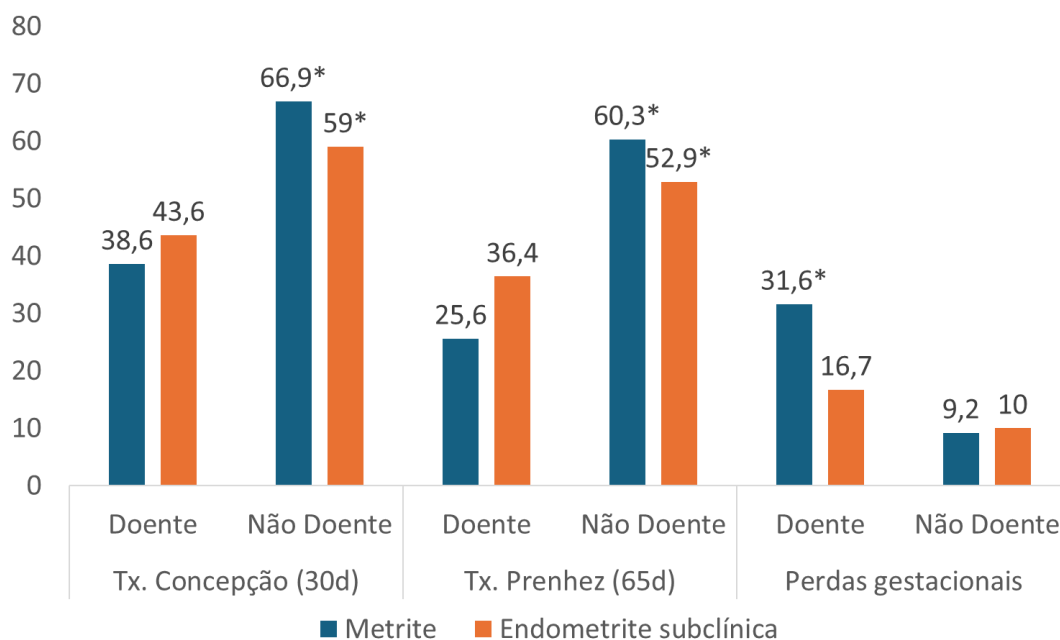


Figura 2. Efeito da metrite e da endometrite subclínica sobre as taxas (%) de concepção, de prenhez e de perdas gestacionais. Taxas seguidas de (*) diferem entre vacas doente e não doentes ($P<0,05$). Adaptado de Ribeiro et al. (2013).

Os efeitos da inflamação uterina na redução da fertilidade também decorrem de danos causados na qualidade do oócito (Herath et al., 2007; Bromfield et al., 2015). A presença de lipopolissacarídeos (LPS) no útero e diretamente na corrente sanguínea reduzem a secreção de LH, comprometendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (Lavon et al., 2008). Corroborando com esses achados, vacas com endometrite apresentaram alta concentração de LPS no fluido folicular (Herath et al., 2007), demonstrando que uma infecção uterina pode afetar a atividade ovariana, pois o LPS afeta as células da teca, da granulosa e oócito (Magata et al., 2015). Nesse contexto, a alta concentração de LPS proveniente de doenças uterinas (metrite e endometrite) reduz a esteroidogênese, afeta a qualidade oocitária e, consequentemente reduz a fertilidade de vacas acometidas. Além disso, o acúmulo de LPS no fluido folicular pode continuar afetando a fertilidade, mesmo após o fim da doença, de forma similar ao postulado por Britt (1992). Ou seja, folículos em estágio inicial de

desenvolvimento expostos ao LPS também têm seu desenvolvimento comprometido (Magata et al., 2020).

Da mesma forma que as infecções que ocorrem no útero, as mastites também podem afetar o desempenho reprodutivo. De acordo com Campos et al (2020), vacas da raça Holandesa com mastite clínica tiveram menor taxa de prenhez por inseminação artificial do aquelas sadias (27,42% vs. 49,30%, respectivamente). Também observaram maior número de serviços/concepção ($3,37 \pm 0,31$ vs. $2,08 \pm 0,22$) e mais dias abertos ($141,41 \pm 12,12$ vs. $85,13 \pm 9,01$) para as vacas com mastite clínica.

Mastites clínicas, especialmente as ambientais, causadas por bactérias gram-negativas também liberam grande quantidade de LPS no sangue. Esse LPS afeta a secreção de gonadotrofinas e se acumula no fluido folicular. Um maior período interovulatório e falhas na ovulação foram observados para vacas com mastite clínica. Essas vacas com período interovulatório estendido também demoraram mais tempo para ovular após a luteólise e apresentaram menores concentrações plasmáticas de estradiol, demonstrando os efeitos da mastite clínica sobre o desenvolvimento folicular e a esteroidogênese (Lavon et al., 2010).

6. Claudicação, laminite, acidose ruminal sub aguda e fertilidade

A claudicação em vacas de leite é uma importante causa de falhas reprodutivas. Além da manqueira atrapalhar a expressão de sinais de cio, a liberação de cortisol relacionado à dor e inflamação tem efeito na regulação do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano. Vacas com escore de claudicação menor que 2 tornam-se gestantes mais rapidamente no pós-parto do que vacas com escore de locomoção igual ou maior que 3 (Bicalho et al., 2007). Essa diferença na velocidade de estabelecimento da gestação também é demonstrada no período de serviço, que foi de 119 dias para vacas com escore de locomoção menor ou igual a 2, menor que os 149 dias de período de serviço observados para vacas com escore de locomoção igual ou maior que 3. Além disso, vacas com claudicação severa apresentam maior perda de escore da condição corporal, balanço energético negativo mais acentuado, são mais susceptíveis a

doenças uterinas, apresentam anestro prolongado, menor taxa de concepção e maior taxa de perdas gestacionais.

A laminite, inflamação das lâminas do cório é uma das principais causas de lesões de casco nos bovinos. Por sua vez, a laminite tem origem em processos inflamatórios desencadeados pela acidose ruminal subaguda (ARSA). Ainda no pré-parto, com a redução do consumo de alimentos, observa-se uma redução no pH ruminal, que se intensifica após o parto, com a transição para a dieta de vacas em lactação, mais rica em concentrado e amido. Essa acidose causa um desbalanço metabólico acidobásico, com aumento da permeabilidade ruminal. Essa maior permeabilidade permite a absorção de compostos tóxicos, como LPS, e a liberação de mediadores inflamatórios. A liberação de interleucinas (IL-1 e IL-6), a ativação da ciclooxigenase, a liberação de fator de necrose tumoral alfa diminuem a secreção de GnRH a nível hipotalâmico e a secreção de FSH e LH hipofisários. Essa redução na secreção de gonadotrofinas reduz a produção e secreção de estradiol e progesterona e tem como resultado uma redução na atividade ovariana, com maior período de anestro e menor taxa de ovulação (Zebeli et al., 2015).

Por outro lado, a saúde metabólica da vaca também é comprometida como consequência da acidose ruminal subaguda. Ocorre aumento da sensibilidade à lipólise no tecido adiposo, que resulta em maiores concentrações plasmáticas de ácidos graxos não esterificados e BHB, bem como um maior gasto energético e de nutrientes. O resultado é uma redução no consumo de matéria seca, com perda de peso e escore da condição corporal, com balanço energético negativo acentuado (Zebeli et al., 2015).

7. Considerações finais

A nutrição e o metabolismo de vacas leiteiras no período de transição exercem grande efeito sobre a saúde de vacas leiteiras. Distúrbios metabólicos e inflamatórios que acontecem nesse período afetam, por diferentes mecanismos, a fertilidade dos animais. Melhorar a nutrição e manejo das vacas no período pré e pós-parto é chave para aumentar não só a produtividade, como também a saúde e a fertilidade das vacas em lactação.

8. Referências bibliográficas

- Arshad, U. e Santos, J. E. P. 2022. Hepatic triacylglycerol associations with production and health in dairy cows. *J Dairy Sci.*, 105: 5939-5409.
- Bicalho RC, Cheong SH, Cramer G, Guard CL. 2007. Association between a visual and an automated locomotion score in lactating Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 90:3294-300. doi: 10.3168/jds.2007-0076.
- Britt, J. H. 1992. Impacts of Early Postpartum Metabolism on Follicular Development and Fertility. *American Association of Bovine Practitioners Conference Proceedings*, n. 24, 39-42, 1992. DOI: 10.21423/aabppro19916706.
- Bromfield, J. J. et al. 2015. Uterine infection: linking infection and innate immunity with infertility in the high-producing dairy cow. *Journal of Animal Science*, v. 93, p. 2021-2033.
- Butler, W. R., and R. D. Smith. 1989. Interrelationships between energy balance and postpartum reproductive function in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 72:767–783.
- Caixeta, L. S., P. A. Ospina, M. B. Capel, and D. V. Nydam. 2017. Association between subclinical hypocalcemia in the first 3 days of lactation and reproductive performance of dairy cows. *Theriogenology* 94:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.039>.
- Campos CC, do Prado FL, Dos Reis JPJ, Carneiro LC, Silva PRB, de Moraes GF, Dos Santos RM. 2020. Effects of clinical mastitis and puerperal diseases on reproductive efficiency of dairy cows. *Trop Anim Health Prod.* 52:3061-3068. doi: 10.1007/s11250-020-02326-2.
- Chamberlin WG, Middleton JR, Spain JN, Johnson GC, Eilersieck MR, Pithua P. 2013. Subclinical hypocalcemia, plasma biochemical parameters, lipid metabolism, postpartum disease, and fertility in postparturient dairy cows. *J Dairy Sci.*;96:7001-7013. doi: 10.3168/jds.2013-6901.
- Drackley JK. 1999. ADSA Foundation Scholar Award. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *J. Dairy Sci.* 82:2259-73. doi: 10.3168/jds.s0022-0302(99)75474-3.
- Ducusin RJ, Uzuka Y, Satoh E, Otani M, Nishimura M, Tanabe S, Sarashina T. 2003. Effects of extracellular Ca²⁺ on phagocytosis and intracellular Ca²⁺ concentrations in polymorphonuclear leukocytes of postpartum dairy cows. *Res. Vet. Sci.*, 75:27-32. doi: 10.1016/s0034-5288(03)00038-9.
- Fonseca, F.A., J.H. Britt, B.T. McDaniel, J'C. Wilk and A.H. Rakes. 1983. Reproductive traits of Holsteins and Jerseys. Effects of age, milk yield and clinical abnormalities on involution of uterus, ovulation, estrous cycles, detection of estrus, conception rate and days open. *J. Dairy Sci.* 66:1128-1147.
- Gilbert, R.; Santos, N.; Galvão, K.; Brittin, S.; Roman, H. 2007. The relationship between postpartum uterine bacterial infection (BI) and subclinical endometritis (SE). *J. Dairy Sci.* 90:469-470.

Goff, J. P., R. L. Horst, P. W. Jardon, C. Borelli, and J. Wedam. 1996. Field trials of an oral calcium propionate paste as an aid to prevent milk fever in periparturient dairy cows. *J. Dairy Sci.* 79:378–383.

Hansen SS, Nørgaard P, Pedersen C, Jørgensen RJ, Mellau LS, Enemark JD. 2003. The effect of subclinical hypocalcaemia induced by Na₂EDTA on the feed intake and chewing activity of dairy cows. *Vet Res Commun.*, 27:193-205. doi: 10.1023/a:1023340506782.

Herath S, Williams EJ, Lilly ST, Gilbert RO, Dobson H, Bryant CE, Sheldon IM. 2007. Ovarian follicular cells have innate immune capabilities that modulate their endocrine function. *Reproduction.* 134:683-93. doi: 10.1530/REP-07-0229.

Horst, R. L., J. P. Goff, and T. A. Reinhardt. 2005. Adapting to the transition between gestation and lactation: Differences between rat, human and dairy cow. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 10:141–156.

Hue, L. e Taegtmeyer, H. 2009. The Randle cycle revisited: a new head for na old hat. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 297: E578-E591.

Husnain A, Arshad U, Poindexter MB, Zimpel R, Marinho MN, Perdomo MC, Fan P, Jeong KC, Nelson CD, Sheldon IM, Bromfield JJ, Santos JEP. 2023. Induced endometritis in early lactation compromises production and reproduction in dairy cows. *J Dairy Sci.* 106:4198-4213. doi: 10.3168/jds.2022-22846.

Kimura, K., J. P. Goff, M. E. Kehrli Jr., and T. A. Reinhardt. 2002. Decreased neutrophil function as a cause of retained placenta in dairy cattle. *J. Dairy Sci.* 85:544–550. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74107-6](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74107-6).

Lavon Y, Leitner G, Goshen T, Braw-Tal R, Jacoby S, Wolfenson D. 2008. Exposure to endotoxin during estrus alters the timing of ovulation and hormonal concentrations in cows. *Theriogenology*, 70:956-67. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.05.058.

Lavon Y, Leitner G, Voet H, Wolfenson D. 2010. Naturally occurring mastitis effects on timing of ovulation, steroid and gonadotrophic hormone concentrations, and follicular and luteal growth in cows. *J. Dairy Sci.* 93:911-21. doi: 10.3168/jds.2009-2112.

Leroy, J. L., Vanholder T., Opsomer G., Van Soom A., and de Kruif A.. . 2006. The in vitro development of bovine oocytes after maturation in glucose and beta-hydroxybutyrate concentrations associated with negative energy balance in dairy cows. *Reprod. Domest. Anim.* 41:119–123. doi:10.1111/j.1439-0531.2006.00650.x

Leroy, J. L. M. R., A. Van Soom, G. Opsomer, and P. E. J. Bols. 2008. The consequences of metabolic changes in high-yielding dairy cows on oocyte and embryo quality. *Animal* 2:1120–1127.

Magata F, Ishida Y, Miyamoto A, Furuoka H, Inokuma H, Shimizu T. 2015. Comparison of bacterial endotoxin lipopolysaccharide concentrations in the blood, ovarian follicular fluid and uterine fluid: a clinical case of bovine metritis. *J Vet Med Sci.* 77:81-4. doi: 10.1292/jvms.14-0333.

Magata F. 2020. Lipopolysaccharide-induced mechanisms of ovarian dysfunction in cows with uterine inflammatory diseases. *J Reprod Dev.* 2020 66:311-317. doi: 10.1262/jrd.2020-021.

Martinez, N., C. A. Risco, F. S. Lima, R. S. Bisinotto, L. F. Greco, E. S. Ribeiro, F. Maunsell, K. Galvão, and J. E. P. Santos. 2012. Evaluation of periparturient calcium status, energetic profile, and neutrophil function in dairy cows at low or high risk of developing uterine disease. *J. Dairy Sci.* 95:7158–7172. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5812>.

Missio, D., Fritzen, A., Vieira, C. C., Ferst, J. G., Fiorenza, M. F., de Andrade, L. G., Menezes Bisneto, B. M., Rovani, M. T., Gasperin, B. G., Gonçalves, P. B. D., & Ferreira, R. 2022. Increased β -hydroxybutyrate (BHBA) concentration affects follicular growth in cattle. *Animal Reproduction Science*, 243, 107033. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2022.107033>.

Neves RC, Leno BM, Curler MD, Thomas MJ, Overton TR, McArt JAA. 2018. Association of immediate postpartum plasma calcium concentration with early-lactation clinical diseases, culling, reproduction, and milk production in Holstein cows. *J Dairy Sci.* 101:547-555. <https://doi:10.3168/jds.2017-13313>.

Paiano RB, Birgel DB, Bonilla J, Birgel Junior EH. 2020. Alterations in biochemical profiles and reproduction performance in postpartum dairy cows with metritis. *Reprod Domest Anim.* 55:1599-1606. doi: 10.1111/rda.13815.

Pinedo, P., J. E. P. Santos, R. C. Chebel, K. N. Galvão, G. M. Schuenemann, R. C. Bicalho, R. O. Gilbert, S. Rodriguez Zas, C. M. Seabury, G. Rosa, and W. W. Thatcher. 2020. Early-lactation diseases and fertility in 2 seasons of calving across US dairy herds. *J. Dairy Sci.* 103:10560–10576. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17951>.

Reist M, Koller A, Busato A, Küpfer U, Blum JW. 2000. First ovulation and ketone body status in the early postpartum period of dairy cows. *Theriogenology.* 54:685-701. doi: 10.1016/S0093-691X(00)00383-6.

Ribeiro ES, Lima FS, Greco LF, Bisinotto RS, Monteiro AP, Favoreto M, Ayres H, Marsola RS, Martinez N, Thatcher WW, Santos JE. 2013. Prevalence of periparturient diseases and effects on fertility of seasonally calving grazing dairy cows supplemented with concentrates. *J Dairy Sci.* 96:5682-97. doi: 10.3168/jds.2012-6335.

Salilew-Wondim D, Ibrahim S, Gebremedhn S, Tesfaye D, Heppelmann M, Bollwein H, Pfarrer C, Tholen E, Neuhoﬀ C, Schellander K, Hoelker M. 2016. Clinical and subclinical endometritis induced alterations in bovine endometrial transcriptome and miRNome profile. *BMC Genomics.*;17:218. doi: 10.1186/s12864-016-2513-9.

Sangalli JR, Nociti RP, Del Collado M, Sampaio RV, da Silveira JC, Perecin F, Smith LC, Ross PJ, Meirelles FV. 2022. Characterization of histone lysine β -hydroxybutyrylation in bovine tissues, cells, and cumulus-oocyte complexes. *Mol Reprod Dev.* 89:375-398. doi: 10.1002/mrd.23630.

Umaña Sedó, S., D. Rosa, G. Mattioli, R. Luzbel de la Sota, and M. J. Giuliadori. 2018. Associations of subclinical hypocalcemia with fertility in a herd of grazing dairy cows. *J. Dairy Sci.* 101:10469– 10477. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14242>.

Zebeli Q, Ghareeb K, Humer E, Metzler-Zebeli BU, Besenfelder U. 2015. Nutrition, rumen health and inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows. *Res Vet Sci.* 103:126-36. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.09.020.

Zhang, K.-Y., Liu, W.-F., Xu, M., et al. (2023). The detrimental effects of β -hydroxybutyrate on bovine oocyte maturation and embryo development. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1243243. doi:10.3389/fphar.2023.1243243.

Autores

Bruno Campos de Carvalho¹, Laís Reis Carvalho², Luísa Oliveira Orlandi², José Nélio de Sousa Sales³

1. Embrapa Gado de Leite, Juiz de Fora/MG, Brasil.
2. Faculdade de Zootecnia e Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras, Lavras/MG, Brasil.
3. Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG, Brasil